



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2005 012 681 A1 2006.09.21

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2005 012 681.2

(22) Anmeldetag: 18.03.2005

(43) Offenlegungstag: 21.09.2006

(51) Int Cl.⁸: **C07D 207/36 (2006.01)**

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 8/00 (2008.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

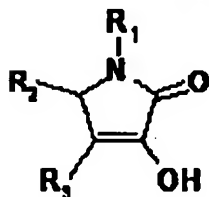
(71) Anmelder:
Weber, Lutz, Dr., 82110 Germering, DE

(72) Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Neue 1,5-Dihydro-pyrol-2-one**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung stellt eine Verbindung bereit, die aus den Verbindungen der Formel I ausgewählt wird, als einen Liganden, der an das HDM2-Protein bindet, die Apoptose induziert und die Vermehrung hemmt sowie eine therapeutische Nützlichkeit in der Krebstherapie besitzt.



Verbindungen der Formel I können als Therapeutika für die Behandlung von Schlaganfall, Herzmuskelinfarkt, Ischämie, Multiorganversagen, Rückenmarksverletzung, Alzheimersche Krankheit, Schäden aus ischämischen Vorfällen, degenerative Erkrankung der Herzklappen verwendet werden. Darüber hinaus können Verbinden der Formel I zur Verminderung der Nebenwirkungen von cytotoxischen Krebsmitteln und zur Behandlung viraler Infektionen verwendet werden.

Beschreibung**Hintergrund der Erfindung**

[0001] HDM2 spielt eine zentrale Rolle bei der Regulierung und Beeinflussung wichtiger Zell-Signalisierungswege. HDM2 ist dafür bekannt, mit einer Reihe verschiedener Proteine in Wechselwirkung zu treten, welche die celluläre Apoptose, die Vermehrung und das Überleben beeinflussen.

[0002] Somit bindet HDM2, neben anderen Proteinen, an das Tumor-Suppressorprotein p53 und zielt auf dieses Protein zur Ubiquitinierung und zum Abbau, verhindert die Translokation von p53 in den Zellkern, indem es die Translokation zu den Mikrosomen erleichtert. Dabei verhindert HDM2 die Transaktivierung der p53-Zielgene, die an der Regulation des Zellzyklus und der Apoptose beteiligt sind. Das p53-Protein ist ein starker Hemmstoff des Zellzyklus, welches die Ausbreitung fortwährend geschädigter Zellklone durch Induktion der Wachstumshemmung oder der Apoptose verhindert, so dass dies zu einem Schutz gegen die Entstehung von Krebs führt, indem es über die Unversehrtheit der Zelle wacht.

[0003] Sowohl p53 als auch HDM2 können mit Krebs in Verbindung gebracht werden: etwa 50 % aller menschlichen Tumore tragen eine Mutation oder eine Deletion in dem p53-Gen, welches die normale p53-Funktion verschlechtert (Hollstein et al. Science 1991, 253, 49-53). In vielen Krebsgeschwüren mit Wild-Typ p53 wird HDM2 überexprimiert, so dass die normale Funktion des p53 außerstande gesetzt wird (Mond et al. Nucleic Acids Res. 1998, 26, 3453-3459).

[0004] Das HDM2-Gen besitzt ein Promotor-Element, das auf p53 anspricht, und erhöhte Werte von p53, das zum Zellkern translociert, induzieren die Expression von HDM2. Die Induktion von HDM2 durch p53 bildet eine sich selbst regulierende Rückkopplungsschleife, welche sicherstellt, dass niedrige Werte sowohl von HDM2 als auch von p53 in sich normal vermehrenden Zellen vorhanden sind (Michael and Oren Semin. Cancer Biol. 2003, 13, 49-58; Vousden and Lu Nature Reviews Cancer 2002, 2, 594-604). In vielen Krebsgeschwüren ist jedoch dieses normale Verhältnis von HDM2 zu p53 verändert und falsch reguliert.

[0005] Die Hemmung der Wechselwirkung von HDM2 mit p53 in Zellen mit Wild-Typ p53 oder mutiertem p53 sollte zu einem Ansteigen der p53-Werte im Cytosol führen, indem sie die normale Translokation des normalen oder des mutierten p53 zum Zellkern, die Hemmung des Zellzyklus' und/oder die Apoptose erleichtern und die Tumor-unterdrückende Rolle des p53 wiederherstellen. Die Durchführbarkeit dieser Strategie wurde durch den Einsatz unterschiedlicher makromolekularer Werkzeuge zur Hemmung der Wechselwirkung von HDM2 und p53 gezeigt (beispielsweise Antikörper, Antisense-Oligonucleotide, Peptide).

[0006] HDM2 bindet ebenfalls an den Tumor-Suppressor pRB, ebenso an E2F-1 (Yang et al. Clinical Cancer Research 1999, 5, 2242-2250).

[0007] E2F-1 ist ein Transkriptionsfaktor, welcher den Eintritt in die S-Phase reguliert, und von dem gezeigt wurde, dass er die Apoptose in manchen Zell-Typen veranlasst, wenn er überexprimiert wird. HDM2 bindet an E2F über eine konservierte Binderegion bei p53, indem es die E2F-abhängige Transkription von Cyclin A aktiviert, und somit liegt es nahe, dass niedermolekulare Liganden oder Antagonisten des HDM2 ebenfalls Antitumor-Wirkungen in Zellen haben können, unabhängig von ihrer Rolle bei der Wiederherstellung der Funktion des p53.

[0008] HDM2 kann in vitro und in vivo mit dem Numb-Protein aus Säugern assoziieren. Die Assoziation tritt über die N-terminale Domäne von HDM2 auf, welche die Region ist, die auch an der Bindung des p53 beteiligt ist. Das Numb-Protein ist an der Regulation des Zell-Schicksals beteiligt sowie an verschiedenen Entwicklungsprozessen, von denen diejenigen im Nervensystem am meisten bekannt sind. Durch diese Wechselwirkung mit Numb kann HDM2 Prozesse wie die Differenzierung und das Überleben beeinflussen. Dies könnte ebenso zu veränderten Eigenschaften der Tumorzellen beitragen, welche HDM2 überexprimieren (Juven-Gershon et al. Mol. Cell. Biol. 1998, 18, 3974-3982).

[0009] Es gibt auch einen Beweis dafür, dass HDM2 eine unmittelbare Rolle bei der Regulation des p21 spielt, einem Hemmstoff der Cyclin-abhängigen Kinase. Die Hemmung des HDM2 mit einem Anti-HDM2-Antisense-Oligonucleotid oder mittels Short Interference RNA, die gegen HDM2 gerichtet ist, erhöht in charakteristischer Weise die Werte des Proteins p21 in p53-Null-PC3-Zellen. Im Gegensatz dazu vermindert die Überexpression des HDM2 die Werte des p21, indem es die Halbwertszeit des p21 verkürzt, eine Wirkung, welche durch die HDM2-Antisense-Hemmung umgekehrt wird. HDM2 erleichtert den Abbau des p21, unabhängig von

der Ubiquitinierung der E3-Ligasefunktion des HDM2. Statt dessen fördert HDM2 den Abbau des p21, indem es die Bindung des p21 an die Untereinheit C8 des Proteasoms erleichtert. Die Proteine p21 und HDM2 binden durch 180- die 298-Aminosäure-Region des HDM2-Proteins (Zhang et al. J. Biol. Chem. 2004, 279, 16000-16006).

[0010] Es gibt ebenso einen Beweis dafür, dass eine falsch funktionierende HDM2-Regulation eine Wirkung auf die ordnungsgemäße Funktion des p53 besitzt und Krebs verursacht, abgesehen von mutiertem p53 oder der Überexpression von HDM2. Wenn E2F somit das Wachstum eines Krebsgeschwürs signalisiert, wird P14ARF freigesetzt, um HDM2 zu zerteilen, p53 freizusetzen, um die Zelle abzutöten. In bestimmten Krebsarten fehlt P14ARF (Moule et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2004, 101, 14063-6). P14ARF bindet an HDM2 und fördert den raschen Abbau von HDM2. Der ARF-vermittelte Abbau von HDM2 steht in Verbindung mit der Modifikation des HDM2 und der konkurrierenden Stabilisierung und Anhäufung von p53.

[0011] Die Richtigkeit der Hemmung von HDM2 als einem therapeutischen Prinzip wurde zuerst durch Antisense-HDM2-Inhibitoren nachgewiesen, welche eine bezeichnende Antitumor-Wirkung in vielen verschiedenen menschlichen Krebs-Modellen mit verschiedenen Zuständen des p53 zeigten (Zhang et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003, 100, 11636-11641).

[0012] Niedermolekulare Antagonisten der HDM2-Protein-Wechselwirkungen können daher einen tauglichen Zugang zu einer Krebstherapie ermöglichen, entweder als einzelne Arzneimittel oder in Verbindung mit einer breiten Vielzahl anderer Antitumor-Therapien.

[0013] Es gibt ebenfalls zunehmende Hinweise, dass HDM2 eine bedeutende Rolle in viralen Infektionen spielt. Zunächst ist es bekannt, dass Viren sich auf die Veränderung der normalen p53-Signalisierung verlassen (O'shea and Fried M. Cell Cycle 2005; Machida et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2004, 23, 101, 4262-7). Zum zweiten tritt HDM2 unmittelbar mit viralen Proteinen in Wechselwirkung, zum Beispiel ist HDM2 ein Ziel des Affenvirus 40 (simian virus 40) in der cellulären Transformation und während der lytischen Infektion (Henning et al. J. Viro. 1997, 71, 7609-7618). Darüber hinaus wird das HDM2-Protein, wie p53, in SV40-transformierten Zellen metabolisch stabilisiert. Dies legt die Möglichkeit nahe, dass das spezifische Ansteuern des HDM2 als Ziel durch SV40 bei der Verhinderung des HDM2-gerichteten proteasomalen Abbaus des p53 in SV40-infizierten und -transformierten Zellen beabsichtigt ist, und dabei zu einer metabolischen Stabilisierung von p53 in diesen Zellen führt. Ein trimerer LT-p53-HDM2-Komplex wird mit dem großen Tumor-Antigen des Affenvirus 40 (simian virus 40 large tumour antigen (LT)) in SV40-transformierten Zellen gebildet. Das menschliche Immunschwäche-Virus vom Typ 1 (HIV-1) kodiert einen potenten Transaktivator, Tat. In Bezug auf HDM2 wurde gezeigt, dass es mit Tat in Wechselwirkung tritt und seine Ubiquitinierung in vitro und in vivo vermittelt. Zusätzlich ist HDM2 ein positiver Regulator der Tat-vermittelten Transaktivierung, was darauf hinweist, dass die Eigenschaften des Tat bezüglich der Transkription durch Ubiquitinierung angeregt werden (Bres et al. Nat. Cell Biol. 2003, 5, 754-61).

Stand der Technik

[0014] Es wurde von niedermolekularen Hemmstoffen der HDM2-Wechselwirkung berichtet, und sie zeigen pro-apoptotische Wirkungen in in vitro-Modellen und eine Anti-Tumor-Wirkung in Tiermodellen von Krebs. Somit wurden Benzodiazepine als ein chemisches Gerüst verwendet, um eine hemmende Wirkung für HDM2 zu erzielen (Grasberger et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 909-912; Parks et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15, 765-770). In ähnlicher Weise wurde von Imidazolidinen (Vassilev et al. Science 2004, 303, 844-848), Isoindolonen (Hardcastle et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15, 1515-1520), Norbornanen (Zhao et al. Cancer Letters 2002, 183, 69-77) und Sulfonamiden (Galatin and Abraham J. Med. Chem. 2004, 47, 4163-4165) als niedermolekulare HDM2-Hemmstoffe berichtet.

[0015] Es wurde ebenso berichtet, dass HDM2-Liganden eine zellschützende Wirkung besitzen. Somit können HDM2-Inhibitoren in Verfahren zur Induktion des Zellschutzes verwendet werden, und sie sind nützlich, um Zellen, die nicht als Ziele in Frage kommen, vor den gefährlichen Wirkungen von chemotherapeutischen Mitteln zu schützen. Die Menge des HDM2-Inhibitors, der eine solche Wirkung liefert, kann etwa 5 bis 10-fach niedriger als die Menge sein, die für die Induktion der Apoptose benötigt wird (Koblish et al. WO03095625, METHOD FOR CYTOPROTECTION THROUGH HDM2 AND HDM2 INHIBITION, 2003-11-20).

[0016] Von der Synthese bestimmter 1,5-Dihydro-pyrrol-2-one wurde bereits in der Literatur berichtet. (Weber et al. Synlett 1999, 3, 366-374; Aboul-Enein et al. J. Fluorine Chem. 1992, 59, 233-237; Dabhi et al. Indian Chem. Soc. 1993, 70, 597-599; Gein et al. Zh. Obshch. Khim. 1992, 62, 2774-2779; Andreichikov, et al. Zh.

Org. Khim. 1988, 24, 875–881 und Zh. Org. Khim. 1986, 22, 2208–2213. Von einigen dieser Moleküle wurde berichtet, dass sie eine schwache antibakterielle Wirkung zeigen.

Aufgabenstellung

[0017] In dieser vorliegenden Erfindung beschreiben wir neue kleine Moleküle auf der Basis eines Gerüsts von 1,5-Dihydro-pyrrol-2-on, welche Inhibitoren von HDM2 sind, und die als neue therapeutische Mittel verwendet werden können.

Zusammenfassung der Erfindung

[0018] Die vorliegende Erfindung stellt mindestens eine Verbindung bereit, die aus einer Verbindung der Formel I und den pharmazeutisch verträglichen Salzen und Estern derselben ausgewählt wird, die ein Ligand ist, der an das HDM2-Protein bindet, die Apoptose induziert und die Vermehrung hemmt, sowie eine therapeutische Nützlichkeit in der Krebstherapie besitzt. Diese therapeutische Wirkung kann durch den Einsatz von Verbindungen der Formel I allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln erzielt werden, die in der Krebsbehandlung verwendet werden.

[0019] Zum Zweiten stellt eine Verbindung, die aus Verbindungen der Formel I ausgewählt wird, ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung von Krebs bereit, indem Nicht-Krebszellen von den schädlichen Wirkungen der Arzneimittel zur Behandlung von Krebs geschützt werden. Dieses Verfahren umfasst eine Behandlung mit einer Kombination eines anti-neoplastischen Mittels und einer zellschützenden Menge von mindestens einer Verbindung der Formel I, sowie eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Trägerstoffe. Der HDM2-Ligand wird vor, gleichzeitig oder nach der Verabreichung des anti-neoplastischen Mittels verabreicht. Darüber hinaus kann der HDM2-Inhibitor kontinuierlich oder in regelmäßigen wiederholten Abständen verabreicht werden.

[0020] Zum Dritten kann eine Verbindung, die aus Verbindungen der Formel I ausgewählt wird, als ein therapeutisches Mittel verwendet werden in Verfahren zur Behandlung von Schlaganfall, Herzmuskelinfarkt, Ischämie, Multiorganversagen, Rückenmarksverletzung, Alzheimer'sche Krankheit, Schaden aus einem ischämischen Vorfall, degenerative Erkrankung der Herzklappen oder bei der Verminderung der Nebenwirkungen von cytotoxischen Mitteln, wie zum Beispiel dem Haarverlust oder der Herztoxizität, die durch Doxorubicin verursacht wird.

[0021] Viertens kann eine Verbindung der vorliegenden Erfindung, die aus Verbindungen der Formel I ausgewählt wird, verwendet werden, um virale Infektionen zu behandeln, insbesondere in einer pharmazeutischen Kombination, die eine bekannte antivirale Verbindung umfasst.

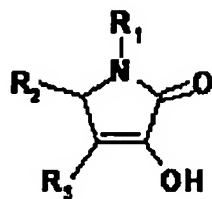
[0022] Fünftens ist eine Verbindung der vorliegenden Erfindung, die aus Verbindungen der Formel I ausgewählt wird, auf pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, die eine zellschützende Menge eines HDM2-Liganden umfassen, sowie einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe.

Genaue Beschreibung der Erfindung

[0023] Die vorliegende Erfindung stellt Derivate des 1,5-Dihydropyrrol-2-ons bereit, welche niedermolekulare Liganden des HDM2-Proteins sind, und welche die Bindung anderer Proteine an HDM2 verhindern.

[0024] In in vitro-zellfreien und zell-basierten Assays hemmen Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Wechselwirkung von HDM2-Protein mit einem Peptid, das sich von p53 ableitet. In zell-basierten Assays zeigen diese Verbindungen eine mechanistische Wirkung, wie zum Beispiel die Induktion der Apoptose und die Hemmung der Vermehrung. Die Inkubation von Krebszellen mit Wild-Typ p53 führt zur Anhäufung des p53-Proteins, der Induktion der p53-regulierten p21-Gene, und einer Hemmung des Zellzyklus in der G1- und der G2-Phase, was zu einer starken vermehrungshemmenden Wirkung gegenüber Wild-Typ p53-Zellen in vitro führt. Im Gegensatz dazu wurden diese Wirkungen in Krebszellen mit mutiertem p53 bei vergleichbaren Konzentrationen der Verbindungen nicht beobachtet. Daher ist die Wirkung der HDM2-Antagonisten wahrscheinlich an ihren Wirkungsmechanismus gebunden. Diese Verbindungen können starke und selektive Antikrebsmittel sein.

[0025] Die vorliegende Erfindung stellt mindestens eine Verbindung bereit, die aus einer Verbindung der Formel I und den pharmazeutisch verträglichen Estern oder Salzen derselben in einer pharmazeutisch verträglichen Formulierung ausgewählt wird,



Formel I

wobei

R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt werden aus Cycloalkyl, Heteroalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl, und wobei R^3 unabhängig ausgewählt wird aus -H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl.

[0026] Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, wobei R^1 ausgewählt wird aus Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Benzyl, Pyridin-2-ylmethyl, 1H-Indol-3-ylmethyl, 3- oder 4-Halogen-substituiertem Benzyl, wie zum Beispiel 3- oder 4-Chlorbenzyl, 3- oder 4-Brombenzyl, 3- oder 4-Iodbenzyl, 3- oder 4-Fluorbenzyl, und R^2 ausgewählt wird aus Aryl, Heteroaryl, 1H-Indol-3-yl, Naphth-2-yl, Chinolin-3-yl, und 3- oder 4-Halogen-substituiertem Phenyl, wie zum Beispiel 3- oder 4-Chlorphenyl, 3- oder 4-Bromphenyl, 3- oder 4-Iodphenyl, 3- oder 4-Fluorphenyl.

[0027] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, wobei R^1 ausgewählt wird aus Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Benzyl, Pyridin-2-yl-methyl, 1H-Indol-3-ylmethyl, 3- oder 4-Halogen-substituiertem Benzyl, wie zum Beispiel 3- oder 4-Chlorbenzyl, 3- oder 4-Brombenzyl, 3- oder 4-Iodbenzyl, 3- oder 4-Fluorbenzyl und die Benzylgruppe am N-1 des 1,5-Dihydro-pyrol-2-ons mit einer -C(=O)X-Gruppe substituiert ist, wobei X ausgewählt wird aus -OH, -O-Alkyl, oder -N(Y¹)Y², wobei Y¹ und Y² unabhängig ausgewählt werden aus -H, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl und Heteroarylalkyl, oder Y¹ und Y² zusammen ein Ringsystem bilden, wie zum Beispiel unsubstituiertes oder substituiertes Piperaziny, Morpholinyl, und Pyrrolidinyl.

[0028] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, wobei R^3 ausgewählt wird aus -H, Phenyl, substituiertem Phenyl, Benzyl, Cycloalkyl, niederem Alkyl, wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Cyclopropyl oder Isopropyl.

[0029] Der Ausdruck Alkyl bezeichnet eine gesättigte oder ungesättigte (das heißt Alkenyl oder Alkynyl) geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, die von eins bis zehn, vorzugsweise eins bis sechs Kohlenstoffatome enthält, zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, n-Pentyl-, Isopentyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, n-Octyl-; Ethenyl- (Vinyl), Propenyl- (Allyl), Isopropenyl-, n-Pentyl-, Butenyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-; Ethinyl-, Propinyl- oder Butinyl-Gruppen. Jede Alkylgruppe, wie hier definiert, kann mit einem, zwei oder mehreren Substituenten substituiert sein, beispielsweise mit F, Cl, Br, I, NH₂, OH, SH, COOH oder NO₂.

[0030] Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl bezeichnen eine ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe (mit einer, zwei oder mehreren Doppel- und/oder Dreifach-Bindungen, einer Alkenyl-Gruppe mit vorzugsweise einer oder zwei Doppelbindungen und einer Alkynyl-Gruppe mit vorzugsweise einer oder zwei Dreifach-Bindungen), die von zwei bis zehn, vorzugsweise zwei bis sechs Kohlenstoffatome enthalten, beispielsweise: Ethenyl(Vinyl), Propenyl- (Allyl), Iso-propenyl-, n-Pentenyl-, Butenyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-; Ethinyl-, Propinyl- oder Butinyl-Gruppen. Jede Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe, wie hier definiert, kann mit einem, zwei oder mehreren Substituenten substituiert sein, beispielsweise mit F, Cl, Br, I, NH₂, OH, SH, COOH oder NO₂.

[0031] Heteroalkyl bezeichnet eine Alkylgruppe, wie hier definiert, bei der ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel-Atom ersetzt sind, zum Beispiel eine Alkoxy-Gruppe, wie zum Beispiel Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy- oder tert.-Butoxy-, eine Alkoxyalkyl-Gruppe, wie zum Beispiel Methoxymethyl-, Ethoxymethyl-, 1-Methoxyethyl-, 1-Ethoxyethyl-, 2-Methoxyethyl- oder 2-Ethoxyethyl-, eine Alkylamino-Gruppe, wie zum Beispiel Methylamino-, Ethylamino-, Propylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino- oder Diethylamino-, eine Alkylthio-Gruppe, wie zum Beispiel eine Methylthio-, Ethylthio- oder Isopropylthio- oder eine Cyano-Gruppe. Er kann sich ebenfalls auf eine der vorstehenden Gruppen beziehen, die eine Keto-Gruppe enthalten. Der Ausdruck Heteroalkyl betrifft darüber hinaus eine Gruppe, die sich von einer Carbonsäure oder einem Carbonsäureamid ableitet, wie zum Beispiel eine Acetyl-, Propionyl-, Acetyloxy-, Propionyloxy-, Acetylamino- oder Propionylamino-, eine Carboxyalkyl-Gruppe, wie zum

Beispiel eine Carboxymethyl-, Carboxyethyl- oder Carboxypropyl-Gruppe, einen Carboxyalkyl-ester, eine Alkylthiocarboxyamino-Gruppe, eine Alkoxyimino-Gruppe, eine Alkylaminothiocarboxyamino-Gruppe oder eine Alkoxy-carbonylamino-Gruppe. Jede Heteroalkyl-Gruppe, wie hier definiert, kann mit einem, zwei oder mehreren Substituenten substituiert sein, beispielsweise mit F, Cl, Br, I, NH₂, OH, SH, COOH oder NO₂.

[0032] Der Ausdruck Cycloalkyl betrifft eine gesättigte oder teilweise ungesättigte (mit einer, zwei oder mehreren Doppel- und/oder Dreifach-Bindungen) cyclische Gruppe mit einem, zwei oder mehreren Ringen, die drei bis 14 Kohlenstoffatome im Ring besitzen, vorzugsweise von fünf oder sechs bis zehn Kohlenstoffatomen im Ring, beispielsweise Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Tetralin-, Cyclopentenyl- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppen. Jede Cycloalkyl-Gruppe, wie hier definiert, kann mit einem, zwei oder mehreren Substituenten substituiert sein, beispielsweise mit F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, N₃, NO₂, Alkylgruppen, wie zum Beispiel Methyl- oder Ethyl-, Heteroalkyl-Gruppen, wie zum Beispiel Methoxy, Methylamino, Dimethylamino, Cyanide, oder einer Gruppe der Formel -OR, wobei R Wasserstoff ist, eine Gruppe der Formel PO₃R₂ oder SO₃R, oder eine Heteroalkyl-Gruppe, die mindestens ein OH, NH₂, SO₃R, PO₃R₂ oder COOH-Gruppe trägt, wobei R H, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl ist, und wobei R¹⁰ H, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl ist.

[0033] Der Ausdruck Aryl betrifft eine aromatische cyclische Gruppe mit einem, zwei oder mehreren Ringen, die fünf bis 14 Kohlenstoffatome im Ring besitzt, vorzugsweise von fünf oder sechs bis zehn Kohlenstoffatomen im Ring, beispielsweise Phenyl- oder Naphthyl-Gruppen. Jede Arylgruppe, wie hier definiert, kann mit einem, zwei oder mehreren Substituenten substituiert sein, beispielsweise mit F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, N₃, NO₂, Alkylgruppen, wie zum Beispiel Methyl oder Ethyl, Heteroalkyl-Gruppen, wie zum Beispiel Methoxy, Methylamino, Dimethylamino oder Cyanid.

[0034] Der Ausdruck Heteroaryl betrifft eine Arylgruppe, wie hier definiert, in der ein, zwei oder mehrere Kohlenstoffatome im Ring durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Bor-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, beispielsweise Pyridyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Chinoliny-, Isochinoliny-, Pyrrolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, 1,2,3-Triazolyl-, 1,2,4-Triazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiadiazolyl-, Indolyl-, Indazolyl-, Tetrazolyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl- und Pyridazinyl-Gruppen.

[0035] Der Ausdruck Arylalkyl und Heteroarylalkyl betrifft Gruppen, die sowohl Aryl- oder bzw. Heteroaryl- als auch Alkyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl-Gruppen umfassen.

[0036] Verbindungen, die aus der Formel I der vorliegenden Erfindung ausgewählt werden, sind HDM2-Liganden und zeigen Bindungsaffinitäten von etwa 1 nM bis etwa 100 µM gegenüber HDM2, verhindern die Bindung von p53 und von anderen Proteinen, die Hemmung der Vermehrung und die Induktion der Apoptose in zell-basierten Assays.

[0037] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind nützlich bei der Behandlung oder Kontrolle von Störungen der Zellvermehrung, insbesondere bei onkologischen Störungen. Diese Verbindungen und Formulierungen, welche diese Verbindungen enthalten, können nützlich bei der Behandlung oder Kontrolle fester Tumore sein, wie zum Beispiel bei Brust-, Darm-, Lungen- und Prostata-Tumoren.

[0038] Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung in Übereinstimmung mit dieser Erfindung bedeutet eine Menge einer Verbindung, die wirksam ist, um Symptome von Krankheiten zu verhindern, zu lindern oder zu verbessern, oder das Überleben des zu behandelnden Subjektes zu verlängern. Die Bestimmung einer therapeutisch wirksamen Mengen liegt innerhalb der Fähigkeiten des Standes der Technik.

[0039] Die therapeutisch wirksame Menge oder Dosierung einer Verbindung entsprechend dieser Erfindung kann innerhalb weiter Grenzen variieren, und kann in einer Weise bestimmt werden, die im Stand der Technik bekannt ist. Eine solche Dosierung wird auf die einzelnen Bedürfnisse in jedem besonderen Fall eingestellt werden, einschließlich der konkreten, zu verabreichenden Verbindung, des Weges der Verabreichung und des zu behandelnden Zustandes, sowie des zu behandelnden Patienten.

[0040] Beispiele pharmazeutisch verträglicher Salze von ausreichend basischen Verbindungen der Formel I sind Salze von physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie zum Beispiel Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel- und Phosphor-Säure; oder Salze von organischen Säuren, wie zum Beispiel Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Darüber hinaus kann eine ausreichend saure Verbindung der Formel I Alkali- oder Erdalkali-Metallsalze bilden, beispielsweise Natrium-, Kalium-, Lithium-, Calcium- oder Magnesium-Salze; Ammoniumsalze, oder Salze organischer Basen, beispielsweise Methylamin-, Dimethylamin-, Tri-

methylamin-, Triethylamin-, Ethylendiamin-, Ethanolamin-, Cholinhydroxid-, Meglumin-, Piperidin-, Morpholin-, Tris-(2-hydroxyethyl)amin-, Lysin- oder Arginin-Salze; von denen alle ebenso weitere Beispiele für Salze der Formel I sind. Verbindungen der Formel I können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann während des Herstellungsverfahrens oder infolge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel I auftreten. Die Verbindungen der Formel I enthalten asymmetrische C-Atome und können entweder als achirale Verbindungen, Mischungen von Diastereomeren, Mischungen von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

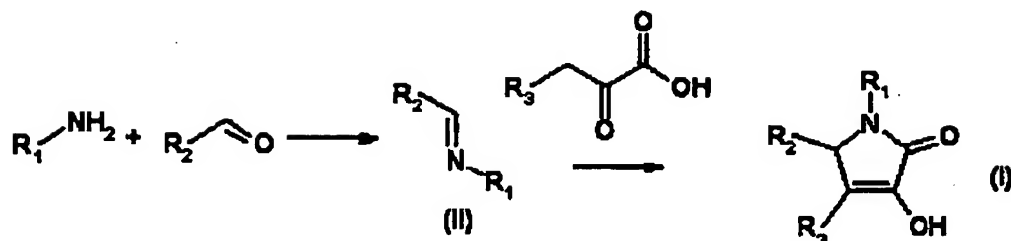
[0041] Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls Pro-Drugs, welche aus einer Verbindung der Formel I und mindestens einer pharmazeutisch verträglichen Schutzgruppe zusammengesetzt sind, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten werden wird, wie beispielsweise eine Alkoxy-, Arylalkoxy-, Acyl-, Acyloxy-methyl-Gruppe (z.B. Pivaloyloxymethyl), eine 2-Alkyl-, 2-Aryl- oder 2-Arylalkyl-oxycarbonyl-2-alkyliden-ethyl-Gruppe oder einer Acyloxy-Gruppe, wie hier definiert, beispielsweise Ethoxy, Benzoyloxy, Acetyl oder Acetyloxy, oder insbesondere für eine Verbindung der Formel I, für eine Hydroxy-Gruppe (ROH), ein Sulfat, ein Phosphat (ROPO_3 oder $\text{ROCH}_2\text{OPO}_3$) oder ein Ester einer Aminosäure. Insbesondere bevorzugt sind Pro-Drugs der Hydroxy-Gruppe einer Verbindung der Formel I, wobei R_1 H ist.

[0042] Wie vorstehend erwähnt, sind therapeutisch nützliche Mittel, die Verbindungen der Formel I enthalten, ihre Solvate, Salze oder Formulierungen ebenfalls vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfasst. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel I auf bekannte und verträgliche Weise verabreicht, die im Stand der Technik bekannt ist, entweder allein oder in Verbindung mit jedem anderen therapeutischen Mittel.

[0043] Für die orale Verabreichung können solche therapeutisch nützlichen Mittel auf eine der folgenden Arten verabreicht werden: oral, beispielsweise als Tabletten, Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, zum Beispiel weiche und harte Gelatine-Kapseln, wässrige oder ölige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen oder Sirupe, parenteral, einschließlich der intravenösen, intramuskulären oder subkutanen Injektion, beispielsweise als eine injizierbare Lösung oder Suspension, rektal als Zäpfchen, durch Einatmen oder Einblasen, beispielsweise als eine Pulver-Formulierung, als Mikrokristalle oder als ein Spray (beispielsweise als ein flüssiges Aerosol), transdermal, zum Beispiel über ein transdermales Zuführungssystem (transdermal delivery system, TDS), wie zum Beispiel einem Pflaster, welches den wirksamen Bestandteil enthält, oder intranasal. Für die Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogener Tabletten, Dragees und harter, beispielsweise Gelatine-Kapseln, kann das therapeutisch nützliche Produkt mit einem pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägerstoff vermischt werden, wie zum Beispiel Lactose, Saccharose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder deren Derivate, Talkum, Stearinsäure oder deren Salze, Magermilchpulver und dergleichen. Für die Herstellung weicher Kapseln kann man Trägerstoffe verwenden, wie zum Beispiel pflanzliche, tierische oder synthetische Öle, Petroleum, Wachs, Fett, Polyole. Für die Herstellung flüssiger Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen oder Sirupe kann man beispielsweise als Trägerstoffe verwenden Wasser, Alkohole, wässrige Saline, wässrige Dextrose, Polyole, Glycerin, Lipide, Phospholipide, Cyclodextrine, pflanzliche, tierische oder synthetische Öle oder Petroleum. Insbesondere bevorzugt sind Lipide und stärker bevorzugt sind Phospholipide (vorzugsweise von natürlichem Ursprung; insbesondere bevorzugt mit einer Teilchengröße zwischen 300 bis 350 nm, bevorzugt in Phosphat gepufferter Saline (pH = 7 bis 8, bevorzugt 7,4). Für Zäpfchen kann man Trägerstoffe verwenden, wie beispielsweise pflanzliche, tierische oder synthetische Öle, Petroleum, Wachs, Fett und Polyole. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase verwenden, die für diesen Zweck geeignet sind, beispielsweise Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid. Die pharmazeutisch verträglichen Mittel können ebenso Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, beispielsweise W-Stabilisatoren, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze, um den osmotischen Druck zu verändern, Puffer, Beschichtungs-Zusatzstoffe und Antioxidationsmittel enthalten.

[0044] Im allgemeinen sollte im Fall der oralen oder parenteralen Verabreichung an erwachsene Menschen mit einem annähernden Gewicht von 80 kg eine tägliche Dosierung von etwa 10 mg bis etwa 10.000 mg, vorzugsweise von etwa 20 mg bis etwa 1.000 mg angemessen sein, obwohl die obere Grenze überschritten werden kann, wenn es angezeigt ist. Die tägliche Dosierung kann als eine einzelne Dosis oder in geteilten Dosen verabreicht werden, oder für die parenterale Verabreichung kann sie als eine kontinuierliche Infusion gegeben werden.

[0045] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können entsprechend dem folgenden Verfahren hergestellt werden:



[0046] Ein Amin und ein Aldehyd werden umgesetzt, um ein Azomethin der Formel II zu ergeben; dieses Azomethin wird mit einer 2-Ketocarbonsäure umgesetzt, um Verbindungen der Formel I zu ergeben. In geeigneter Weise substituierte Verbindungen der Formel I können anschließend zu freien Säuren oder Amiden umgesetzt werden, um Derivate von Verbindungen der Formel I zu ergeben. Verbindungen der Formel I können darüber hinaus derivatisiert werden, indem zum Beispiel Ester oder Salze von Säuren, bzw. Salze von Aminen hergestellt werden, oder Schutzgruppen abgespalten werden, die in den Substituenten in den Resten R^1 bis R^4 zu finden sind.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

Allgemeines Verfahren

[0047] Äquimolare Mengen eines Aldehyds und eines primärenamins werden bei Raumtemperatur zusammen gegeben in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Methanol oder Ethanol, um das entsprechende Azomethin zu bilden. Ein Entwässerungsmittel, wie zum Beispiel ein Molsieb, kann zugegeben werden, um die Reaktion zu erleichtern. Nach einem Tag Reaktionsdauer werden äquimolare Mengen eines Derivates einer 2-Ketocarbonsäure zugegeben und unter Rückfluss gekocht. Nach einem Tag Reaktionsdauer wird die Reaktionsmischung abgekühlt. Das erhaltene 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivat wird abfiltriert, falls es ausgefallen ist, oder nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt aus Ethanol umkristallisiert oder über ein Standardverfahren der Säulenchromatographie gereinigt.

Beispiel 2

[0048] Entsprechend dem allgemeinen Verfahren in Beispiel 1 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 2.a 1-(4-Chlorbenzyl)-5-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-on. Molekulargewicht = 334.2047, berechnet aus der Molekülformel = $C_{17}H_{13}Cl_2NO_2$. (M^*) beobachtet 334.3.
- 2.b 1-(4-Chlorbenzyl)-5-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-4-isopropyl-1,5-dihydropyrrol-2-on. Molekulargewicht = 376.2859, berechnet aus der Molekülformel = $C_{20}H_{19}Cl_2NO_2$. (M^*) beobachtet 376.4.
- 2.c 1-(4-Chlorbenzyl)-5-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-4-phenyl-1,5-dihydropyrrol-2-on. Molekulargewicht = 410.3034, berechnet aus der Molekülformel = $C_{23}H_{17}Cl_2NO_2$. (M^*) beobachtet 410.4.
- 2.d 1-Benzyl-5-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-4-isopropyl-1,5-dihydropyrrol-2-on. Molekulargewicht = 341.8409, berechnet aus der Molekülformel = $C_{20}H_{20}ClNO_2$. (M^*) observed 341.9.
- 2.e 1-(4-Chlorbenzyl)-5-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-4-isopropyl-1,5-dihydropyrrol-2-on. Molekulargewicht = 359.8313, berechnet aus der Molekülformel = $C_{20}H_{19}ClFNO_2$. (M^*) beobachtet 359.9.
- 2.f (4-Chlorphenyl)-[(S)-2-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-essigsäuremethylester. Molekulargewicht = 468.3405, berechnet aus der Molekülformel = $C_{25}H_{19}Cl_2NO_4$. (M^*) beobachtet 468.6.

Beispiel 3

[0049] (4-Chlorphenyl)-[(S)-2-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-essigsäuremethylester, der entsprechend dem Beispiel 2.f hergestellt wurde, wurde in einer Lösung von Ammoniak in Methanol gelöst, und man ließ für einige Tage reagieren. Das Lösungsmittel wurde entfernt, um nach einer Standard-Aufarbeitung 2-(4-Chlorphenyl)-2-[(S)-2-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-acetamid zu ergeben. Molekulargewicht = 453.3287, berechnet aus der Molekülformel = $C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_3$. (M^*) beobachtet 453.7.

Beispiel 4

[0050] (4-Chlorphenyl)-[(S)-2-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-essigsäuremethylester, der entsprechend dem Beispiel 2.f hergestellt wurde, wurde in Tetrahydrofuran gelöst, und ein Überschuß von Lithiumhydroxid wurde zugegeben. Man ließ die Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Eine Lösung von Chlorwasserstoffsäure in Wasser wurde zugegeben und die ausfallende (S)-[2-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-essigsäure wurde abfiltriert. Molekulargewicht = 454.3134, berechnet aus der Molekülformel = $C_{24}H_{17}Cl_2NO_4$. (M^+) beobachtet 454.5.

Beispiel 5

[0051] (S)-[2-(4-Chlorphenyl)-2-[2-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydropyrrol-1-yl]-N-(2-methoxyethyl)-acetamid-Verbindungen hergestellt. Molekulargewicht = 511,4093, berechnet aus der Molekülformel = $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_4$. (M^+) beobachtet 512,0.

Beispiel 6

In vitro-Aktivität im zellfreien Assay

[0052] Die Fähigkeit der Verbindungen, an HDM2 zu binden, und die Wechselwirkung zwischen HDM2 und Proteinen, die p53 ähnlich sind, zu hemmen, wurde unter Verwendung eines ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) abgeschätzt.

[0053] Testplatten wurden durch Beschichtung mit Streptavidin hergestellt, gefolgt von einem Waschen mit PBS (Phosphat-gepufferter Saline) und von Blockieren über Nacht mit einem Puffer, der Rinderserumalbumin (BSA) in einem PBS-Puffer enthält. Das N-terminal biotinylierte Peptid Ser-Gln-Glu-Thr-Phe-Ser-Asp-Leu-Trp-Lys-Leu, ein Peptid, das homolog zu der mit HDM2 in Wechselwirkung tretenden Region von p53 (Blommers et al. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 3425–3426) ist, wird in jeden Napf in Blockierungs-Puffer gegeben und nach Inkubation gewaschen. Testverbindungen wurden mit einer Mischung des HDM2-Proteins und einem Anti-HDM2-Antikörper (SMP-14, Santa Cruz Biotech) auf einer separaten Platte inkubiert. Nach der Inkubation wurde der Inhalt der Platte übertragen und auf der Testplatte inkubiert. Der sekundäre Anti-Maus-IgG-Antikörper (mit Peroxydase verbundene Anti-Maus-IgG-Antikörper, Roche Molecular Biochemicals) wird zu der Testplatte gegeben, die sowohl vorher und nachher mit 0.05 Tween 20 in PBS gewaschen wird. Schließlich wird ein Peroxydase-Substrat (MTB Microwell Peroxydase Substrate System, Kirkegaard & Perry Labs) in jeden Napf gegeben, und die Absorption wurde bei 450 nm abgelesen. Die hemmende Wirkung der Testverbindungen wurde als ein Prozentsatz des gebundenen HDM2 in behandelten gegenüber unbehandelten Näpfen gemessen, und ein IC50 wurde berechnet.

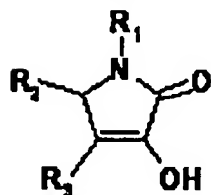
Beispiel 7

In vitro-Aktivität im zellfreien Assay

[0054] Die ELISA-Platten (MaxiSorp-Nunc) wurden mit GST-HDM2-Protein oder GST-Protein als Kontrolle beschichtet, die in PBS verdünnt sind. Nach Waschen mit einer Lösung, die PBS enthält, wurden die Platten mit der Blockierungslösung inkubiert, die BSA enthält, und gewaschen. Eine Lösung der gegenüber p53-Protein zu testenden Verbindungen wurde inkubiert. Nach einem zusätzlichen Waschschrift wurden die Platten mit dem monoklonalen Antikörper Pab42123 (Oncogene Science) in einer Blockierungslösung inkubiert. Die Platten wurden gewaschen und mit einem Ziegen-Anti-Maus-IgG-Antikörper inkubiert, der mit alkalischer Phosphatase (Promega) gekoppelt ist und in Blockierungs-Lösung verdünnt ist. Der Überschuss des Antikörpers wurde mit Waschlösung entfernt, und der gekoppelte Antikörper wurde mit einer Lösung von p-Nitrophenylphosphat-Salz nachgewiesen. Die Absorption wurde bei 405 nm gemessen.

Patentansprüche

1. Mindestens eine Verbindung, ausgewählt aus einer Verbindung der Formel I



Formel I

und den pharmazeutisch verträglichen Salzen und Estern derselben,
wobei R¹ und R² unabhängig ausgewählt werden aus Cycloalkyl, Heteroalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl,

wobei R³ unabhängig ausgewählt wird aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ und R² jeweils unabhängig ausgewählt werden aus Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl.

3. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2, wobei R¹ ausgewählt wird aus Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Benzyl, Pyridin-2-ylmethyl, 1H-Indol-3-ylmethyl, 3- oder 4-Halogen substituiertem Benzyl, und R² ausgewählt wird aus Aryl, Heteroaryl, 1H-Indol-3-yl, Naphth-2-yl, Chinolin-3-yl, und 3- oder 4-Halogen substituiertem Phenyl.

4. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 3, wobei R¹ ausgewählt wird aus Arylalkyl, Heteroarylalkyl, Benzyl, Pyridin-2-ylmethyl, 1H-Indol-3-ylmethyl, 3- oder 4-Halogen substituiertem Benzyl, und wobei die Benzyl-Gruppe an dem N-1 des 1,5-Dihydropyrrol-2-ons mit einer -C(=O)X-Gruppe substituiert ist, wobei X ausgewählt wird aus -OH, -O-Alkyl, oder -N(Y¹)Y², wobei Y¹ und Y² unabhängig ausgewählt werden aus Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Heteroalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl und Heteroarylalkyl, oder Y¹ und Y² zusammen ein Ringsystem bilden, wie zum Beispiel ein unsubstituiertes oder substituiertes Piperazinyl, Morpholinyl, und Pyrrolidinyl.

5. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 4, wobei R³ ausgewählt wird aus Phenyl, substituiertem Phenyl, Benzyl, Cycloalkyl, niederem Alkyl und niederem Heteroalkyl.

6. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 5, entweder als eine unmodifizierte Verbindung oder als ein pharmazeutisch verträglicher Ester, Pro-Drug, Hydrat, Solvat oder Salz in einer pharmazeutisch verträglichen Formulierung.

7. Verbindung, ausgewählt aus den Ansprüchen 1 bis 6, in Verbindung mit einem oder mehreren Anti-Tumor Mitteln, ausgewählt aus, jedoch nicht beschränkt auf: 16-Azaepothilone B, Aldesleukin, Amifostine, Aranes, Bevacizumab, Bleocin, Bleomycin, BMS-184476, Bortezomib, Calcitriol, Carmustine, Canertinib, Canfosamide, Capecitabine, Carboplatin, Carmustine, Cefixime, Ceftriaxone, Celecoxib, Celmoleukin, Cetuximab, Ciclosporin, Cisplatin, Clodronate, Cyclophosphamide, Cytarabine, Doxorubicin, Desoxyepothilone B, Diethylstilbestrol, Diflomotecan, Docetaxel, Doxorubicin, Edatrexate, Efaproxiral, EKB-569, Epirubicin, Epratuzumab, Erlotinib, Etoposide, Exatecan, Fludarabine, Fluorouracil, Folinic acid, Galarubicin, Gefinitib, Gemcitabine, Gemtuzumab, Gimatecan, Glufosfamide, Granisetron, Homoharringtonine, Hyaluronic acid, Ibandronate, Ibritumomab, Ifosfamide, Imatinib, Interferon alfa, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Irinotecan, Isoflavone, Isotretinoin, Ixabepilone, Ketoconazole, Lapatinib, Leflunomide, Lenograstim, Leucovorin, Lexitronam, Linezolid, Lometrexol, Lurtotecan, MEN-10755, Methotrexate, Mitomycin, Neridronate, Nimesulide, Nitroglycerin, O6-Benzylguanine, Omeprazole, Ortataxel, Oxaliplatin, Pacitaxel, Patupilone, Pegfilgrastim, PEGfilgrastim, Pelitinib, Pemetrexed, Pentostatin, Perifosine, Plevitrexed, Polyprenic acid, Quinupristin, Reloxifene, Raltitrexed, Ramosetron, Retinoic acid, Risedronate, Rituximab, Rofecoxib, Rubitecan, 5-9788, Sabarubicin, Sargramostim, Satraplatin, SN-38, Sorafenib, Suberanilohydroxamic acid, Tamoxifen, Taxotere, Tazarotene, Tegafur, Temozolamide, Tesmilifene, Tetrodotoxin, Thalidomide, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedin, Trastuzumab, Trastuzumab, Tretinoin, Vatalanib, Vincristine, Vinorelbine, Vincristine, ZD-6474, Zoledronate oder Zosuquidar.

8. Verbindung, ausgewählt aus den Ansprüchen 1 bis 6, in Verbindung mit einem oder mehreren antiviralen Mitteln, ausgewählt aus, jedoch nicht beschränkt auf: 3TC, Abacavir, Adefovir dipivoxil, Acyclovir, Amprenavir,

Amantadine, Amoxovir, AZT, Clevudine, Delavirdine, d4T, Emtricitabine, Entecavir, Famciclovir, Ganciclovir, Indinavir, Lamivudine, Nelfinavir, Nevirapine, Oseltamavir, Rimantadine, Ritonavir, Saquinavir, Septtrin, Telbivudine, Tenofovir, Valacyclovir, Valtorcitabine, Valopicitabine oder Zanamivir.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen